



Remimazolam: ¿el agente ideal para sedación, inducción y mantenimiento de la anestesia?

Remimazolam: the ideal agent for sedation, induction and maintenance of anesthesia?

Dr. José Manuel Portela-Ortiz,* Dra. Adriana Enríquez-Barajas,[‡]
Dra. Fernanda Yeraí García-Rangel,[§] Dra. Pamela Olvera-Meza,[§]
Dr. Luis Antonio García-Hernández[¶]

Citar como: Portela-Ortiz JM, Enríquez-Barajas A, García-Rangel FY, Olvera-Meza P, García-Hernández LA. Remimazolam: ¿el agente ideal para sedación, inducción y mantenimiento de la anestesia? Rev Mex Anestesiología. 2023; 46 (3): 204-207. <https://dx.doi.org/10.35366/111077>

RESUMEN. El remimazolam es una nueva benzodiazepina que combina las propiedades farmacológicas de dos agentes utilizados en la anestesia: el efecto hipnótico del midazolam y el metabolismo del remifentanilo. El remimazolam se hidroliza por esterasas tisulares inespecíficas a metabolitos inactivos, permitiendo una alta depuración y recuperación rápida. Por sus propiedades farmacológicas, se ha propuesto su uso como un agente de acción ultracorta en procedimientos de sedación fuera de quirófano, inducción, mantenimiento de la anestesia y de sedación en la unidad de terapia intensiva. El perfil de seguridad del remimazolam es amplio, ya que sus efectos hemodinámicos y cardiorrespiratorios son menos marcados que otros fármacos empleados en dichos procedimientos. Como otras benzodiazepinas, los efectos del remimazolam pueden ser revertidos con flumazenil. Hasta el momento, el remimazolam ha demostrado ser un agente hipnótico eficaz; sin embargo, se requiere mayor investigación para establecer su utilidad clínica.

ABSTRACT. Remimazolam is a new benzodiazepine that combines the pharmacological properties of two agents used in anesthesia: the hypnotic effect of midazolam and the metabolism of remifentanyl. Remimazolam is hydrolyzed by nonspecific tissue esterases into inactive metabolites, allowing high clearance and fast recovery. Due to its pharmacological characteristics, it has been proposed as an ultra- short acting agent for sedation out operating room, induction and maintenance of anesthesia, as well as for sedation in the Intensive Care Unit. Remimazolam has an elevated safety profile, as it might that, it has less pronounced hemodynamic and cardiorespiratory effects in contrast to other drugs used in the same procedures. Like other benzodiazepines, remimazolam effects can be reversed with flumazenil. Remimazolam has proven to be an effective hypnotic agent, however further research and clinical evaluation is required to establish its use.

Abreviaturas:

ASA = American Society of Anesthesiologists.
BIS = índice bispectral.
CES1 = carboxil esterasa 1.
EEG = electroencefalograma.
GABA A = receptor ácido γ -aminobutírico A.
MOAA/S = escala modificada de valoración del observador de alerta-sedación.
TCI = infusión controlada por objetivo.
UTI = unidad de terapia intensiva.

hidrosoluble y con la posibilidad de tener un agente de reversión. El remimazolam mediante esterasas tisulares inespecíficas se inactiva rápidamente a metabolitos sin efectos farmacológicos. Por los estudios clínicos realizados, el remimazolam ha sido aprobado ya en los Estados Unidos, Japón, Corea, China y la Unión Europea⁽¹⁾. La finalidad de este artículo de revisión es describir el perfil farmacológico y su utilidad clínica.

INTRODUCCIÓN

En los últimos 30 años no había aparecido en el mercado un agente hipnótico de acción rápida, vida ultracorta, con pocos efectos cardiorrespiratorios,

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

El remimazolam es una nueva benzodiazepina para uso intravenoso, desarrollada como un agente de acción ultracorta para procedimientos que requieren de sedación, así

Palabras clave:

remimazolam, propiedades farmacológicas, sedación en unidad de terapia intensiva, inductor anestésico.

Keywords:

remimazolam, pharmacological properties, sedation in intensive care unit, anesthetic inductor.

* Anestesiólogo e Intensivista. Coordinador del Departamento de Anestesiología Hospital Ángeles Pedregal. Profesor titular de Anestesiología, Universidad La Salle.

[‡] Anestesióloga e intensivista. Hospital Ángeles Pedregal.

[§] Estudiante de Medicina. Facultad Mexicana de Medicina. Universidad La Salle.

[¶] Profesor adjunto del Curso de Anestesiología, Universidad La Salle.

Hospital Ángeles Pedregal.

Correspondencia:

Dr. José Manuel Portela-Ortiz
Hospital Ángeles Pedregal
E-mail: jmportela55@gmail.com

Recibido: 24-02-2023

Aceptado: 27-04-2023



como para la inducción y mantenimiento de la anestesia. También recomendado para sedación en la unidad de terapia intensiva. El remimazolam es un medicamento basado en un enlace éster que es rápidamente hidrolizado en el cuerpo a metabolitos inactivos^(2,3) (Figura 1). Tiene una alta afinidad por el receptor ácido γ -aminobutírico A (GABA A)^(4,5).

Debido a su alta depuración, volumen de distribución en estado estable pequeño y corta vida de eliminación, produce una sedación profunda con una recuperación rápida^(2,3,6). Su modelo farmacocinético consistiría en tres compartimentos V1, V2 y V3 con una depuración a un metabolito inactivo (CNS7053)⁽²⁾ (Figura 2). Por lo anterior, y gracias a su rápida hidrólisis se refleja en una vida media sensible al contexto corta y estable⁽⁷⁾. Comparado con el midazolam, éste tiene una vida media sensible al contexto mucho mayor (122 min versus 12 min después de una infusión de ocho horas)^(5,7,8). Sus efectos hemodinámicos son menos marcados que los del propofol para alcanzar el mismo grado de sedación, la frecuencia cardíaca en promedio aumenta 20 latidos y la presión sistólica disminuye 10 mmHg^(1,8). En general los pacientes durante los estadios de sedación profunda mantienen la respiración espontánea y la disminución en la saturación de oxígeno es manejada fácilmente con oxígeno suplementario a través de puntas nasales y levantamiento del mentón⁽²⁾. Su infusión no causa prolongación del QTc mayor de 10 ms y sin tener esto significado clínico en la repolarización cardíaca^(2,9).

El alcohol es un potente inhibidor de la carboxil esterasa 1 (CES1), e incrementa las concentraciones del remimazolam de 1.2 a 2.1 veces de forma dosis dependiente^(1,10,11).

En estudios farmacodinámicos se utiliza monitoreo de electroencefalografía continua, incluyendo electrodos activos en f3 f4 c3 c4, y se usa el índice de Narcotrend; la infusión de remimazolam se caracterizó por un incremento inicial en la frecuencia beta y un incremento tardío en la frecuencia delta. La probabilidad de predicción fue de 0.79 contra la escala de alerta y sedación con la frecuencia beta. El índice de Narcotrend mostró una probabilidad de predicción contra el mismo modelo de 0.74⁽³⁾. Por lo que se estima necesario mayor investigación de los efectos para producir índices hipnóticos basados en electroencefalograma (EEG) más apropiados⁽²⁾. Se incluyó un pequeño número de pacientes sedados con benzodiazepinas para el desarrollo original del índice bispectral (BIS); sin embargo, hasta el día de hoy su valor para estimar el grado de hipnosis en pacientes que reciban remimazolam no está definido⁽¹²⁾.

Actualmente existe poca evidencia para utilizar los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos para su administración en infusión controlada por objetivo (TCI)⁽¹³⁾.

Las propiedades farmacocinéticas no son significativamente diferentes entre pacientes de la tercera edad y los jóvenes. Tampoco difieren entre pacientes con función renal normal y aquellos con insuficiencia renal en estadio terminal. En cuanto a la función hepática, los pacientes con

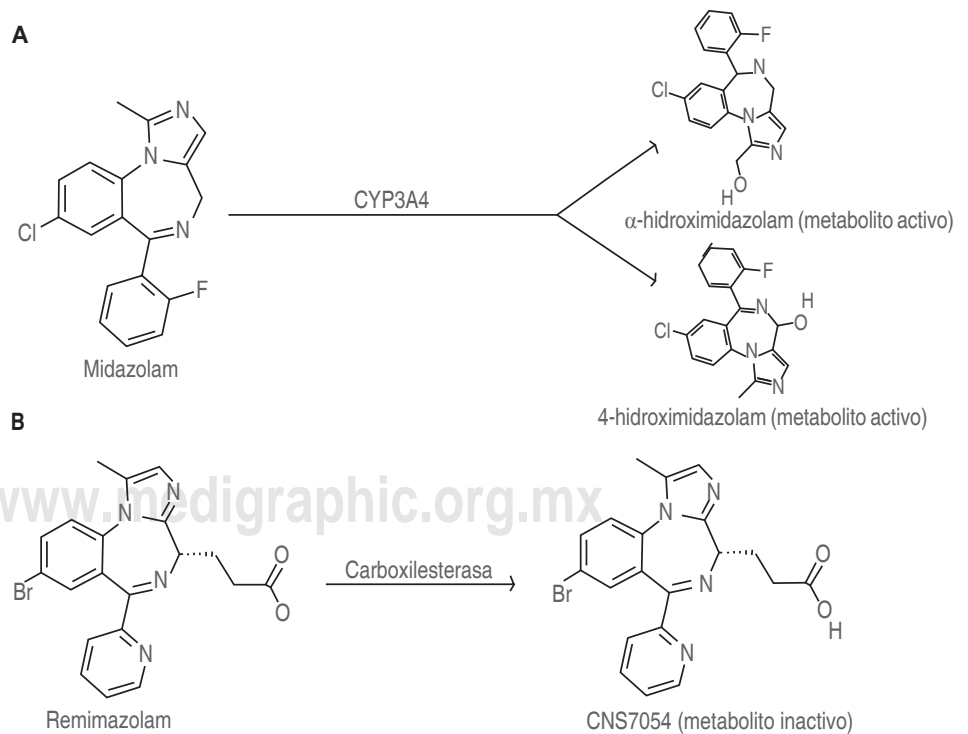


Figura 1:

Metabolismo del midazolam y remimazolam. **A)** El midazolam por medio de la enzima CYP3A4 se convierte en sus metabolitos activos α -hidroximidazolam y 4-hidroximidazolam. **B)** El remimazolam se hidroliza por la carboxilesterasa a su metabolito inactivo CNS7054.

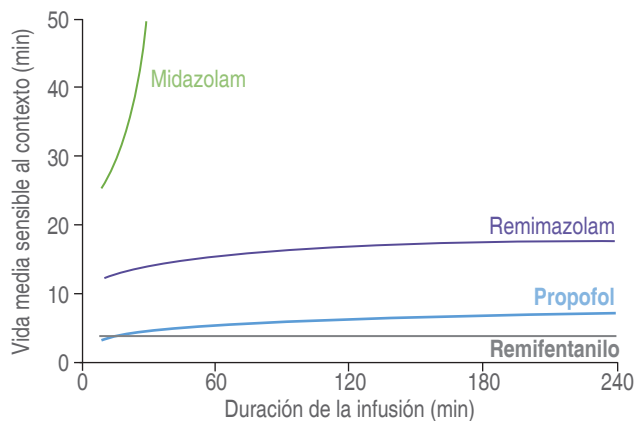


Figura 2: Vida media sensible al contexto de las concentraciones hipnóticas en plasma a lo largo del tiempo. La compensación de remimazolam es intermedia entre propofol y midazolam.

una clasificación Child Pugh I y II no muestran diferencias, pero deberán disminuirse las dosis y tasas de infusión en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh III). No hay suficiente evidencia en población pediátrica y embarazadas⁽¹³⁾.

APLICACIONES CLÍNICAS

Hasta el momento de esta revisión existen 11 estudios enfocados en seguridad, farmacocinética y farmacodinamia en seres humanos. La posibilidad de reversión por flumazenil es validada por dos estudios, los efectos en el encefalograma por dos y el potencial de abuso por uno^(1,3).

Las dosis reportadas en la literatura para procedimientos de panendoscopia, colonoscopia, broncoscopia e histeroscopia oscilan en general entre un bolo de 5 y 8 mg inicialmente y dosis subsecuentes de 2.5 mg combinados con dosis bajas de fentanilo (1 µg/kg) logrando mejores resultados en cuanto a la efectividad contra midazolam y propofol y menores efectos colaterales⁽¹⁾.

Cuatro son los ensayos clínicos que sobresalen por la inducción y mantenimiento de la anestesia, incluyendo la cirugía cardíaca, el comparador usual de estas series es el propofol y el sevoflurano⁽¹⁴⁾. La mayoría de ellas utilizan como agente analgésico el remifentanilo y como relajante el rocuronio. La dosis de inducción es variable y las dosis de mantenimiento oscilan entre 1-2 mg/kg/h. Y son múltiples los reportes de casos para todo tipo de cirugías incluyendo: craneotomía, columna, colangiografía, endoscopia, oncológica, tiroides, y hernioplastías. Las dosis de inducción y mantenimiento son similares a las de los ensayos clínicos. La EC50 para una puntuación de cero en la escala modificada de valoración del observador de alerta-sedación (MOAA/S) oscila entre 337-1,579 nanogramos por mL. La dosificación

sin corrección para el peso corporal se recomienda en los procedimientos de sedación. En concordancia, las pequeñas diferencias clínicas observadas en género, peso, talla y escala de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA) indican que ajustes a las dosis no son necesarias en la mayoría de los pacientes^(1,3,5).

Se ha documentado la precipitación del remimazolam con la solución de Ringer lactato, siendo evidente a los dos minutos aproximadamente de haber iniciado la infusión⁽¹⁵⁾.

Sedación en UTI

En la actualidad sólo existe un ensayo clínico fase 2 con 49 pacientes sedados por más de 24 horas en la unidad de terapia intensiva (UTI), existen al menos tres ensayos clínicos en pacientes de UTI en desarrollo. En general la dosis recomendada es de 0.25 mg/kg/h con una infusión de remifentanilo para cubrir el aspecto analgésico⁽¹⁶⁾.

En el artículo de Yang que compara el remimazolam contra la dexmedetomidina, no hubo diferencias significativas en la resolución del delirio. Los pacientes sedados con remimazolam tuvieron mayor grado de hipnosis, pero menos hipotensión. El remimazolam logró el grado de sedación objetivo en forma más rápida que la dexmedetomidina⁽¹⁷⁾.

EFFECTOS ADVERSOS

Comparado con el propofol, el remimazolam tiene menor incidencia de hipotensión, depresión respiratoria y dolor en el sitio de administración⁽¹⁸⁾, esta ventaja se mantiene en poblaciones de alto riesgo (ASA III).

Como todas las benzodiazepinas, induce tolerancia y dependencia, requiriendo mayores dosis en los pacientes con uso prolongado^(11,19). En cuanto al uso recreacional, tiene el mismo potencial de abuso que el midazolam. Su uso para facilitar el acoso sexual tiene un potencial bajo por su escasa disponibilidad por vía oral 1-2%⁽²⁰⁾. La biodisponibilidad por vía nasal es de 50%; sin embargo, causa dolor en su aplicación⁽²¹⁾. Las reacciones anafilácticas son extremadamente raras, existen casos descritos en la literatura⁽²²⁾.

El flumazenil es un antagonista del receptor GABA A. Ha sido utilizado en estudios fase 3 para revertir el efecto de remimazolam con buenos resultados. Se debe considerar su pequeña vida media (45 min), por lo cual pueden ser necesarias múltiples dosis⁽²³⁾.

CONCLUSIÓN

Las investigaciones clínicas hasta el momento sugieren que es un agente hipnótico eficaz y bien tolerado. Diversas áreas

requieren actualmente mayor investigación respecto a su utilización.

Como todo fármaco de nueva introducción, se debe tener más experiencia en su farmacología y aplicaciones clínicas.

REFERENCIAS

- Kilpatrick GJ. Remimazolam: non-clinical and clinical profile of a new sedative/anesthetic agent. *Front Pharmacol.* 2021;12:690-875.
- Schüttler J, Eisenried A, Lerch M, Fechner J, Jeleazcov C, Ihmsen H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056) after continuous infusion in healthy male volunteers: part I. Pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics. *Anesthesiology.* 2020;132:636-651.
- Eisenried A, Schüttler J, Lerch M, Ihmsen H, Jeleazcov C. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056) after continuous infusion in healthy male volunteers: part ii. pharmacodynamics of electroencephalogram effects. *Anesthesiology.* 2020;132:652-666.
- Kilpatrick GJ, McIntyre MS, Cox RF et al. CNS 7056: a novel ultra-short-acting Benzodiazepine. *Anesthesiology.* 2007;107:60-66.
- Rex DK, Bhandari R, Desta T, et al. A phase III study evaluating the efficacy and safety of remimazolam (CNS 7056) compared with placebo and midazolam in patients undergoing colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2018;88:427-437.
- Antonik LJ, Goldwater DR, Kilpatrick GJ, Tilbrook GS, Borkett KM. A placebo- and midazolam-controlled phase I single ascending-dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056): Part I. Safety, efficacy, and basic pharmacokinetics. *Anesth Analg.* 2012;115:274-283.
- Sneyd JR, Gambus PL, Rigby-Jones AE. Current status of perioperative hypnotics, role of benzodiazepines, and the case for remimazolam: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2021;127:41-55.
- Wiltshire HR, Kilpatrick GJ, Tilbrook GS, Borkett KM. A placebo- and midazolam-controlled phase I single ascending-dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056): Part II. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling and simulation. *Anesth Analg.* 2012;115:284-296.
- Shah RR. The significance of QT interval in drug development. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54:188-202.
- Parker RB, Hu ZY, Meibohm B, Laizure SC. Effects of alcohol on human carboxylesterase drug metabolism. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54:627-638.
- Pesic M, Stöhr T, Ossig J et al. Remimazolam has low oral bioavailability and no potential for misuse in drug-facilitated sexual assaults, with or without alcohol: results from two randomised clinical trials. *Drugs R D.* 2020;20:267-277.
- Glass PS, Bloom M, Kears L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 1997;86:836-847.
- Kim KM. Remimazolam: pharmacological characteristics and clinical applications in anesthesiology. *Anesth Pain Med (Seoul).* 2022;17:1-11.
- Probst S, Bevilacqua C, Eibel S, et al. Difference in vasopressor use and usage patterns in patients undergoing cardiac surgery with remimazolam versus propofol/sevoflurane for general anesthesia. *Anesthesiology.* 2020.
- Sasaki H, Hoshijima H, Mizuta K. Ringer's acetate solution-induced precipitation of remimazolam. *Br J Anaesth.* 2021;126:e87-e89.
- Chen X, Zhang J, Yuan S, Huang H. Remimazolam besylate for the sedation of postoperative patients undergoing invasive mechanical ventilation in the ICU: a prospective dose-response study. *Sci Rep.* 2022;12:19022.
- Deng Y, Qin Z, Wu Q, et al. Efficacy and safety of remimazolam besylate versus dexmedetomidine for sedation in non-intubated older patients with agitated delirium after orthopedic surgery: a randomized controlled trial. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16:2439-2451.
- Zhang X, Li S, Liu J. Efficacy and safety of remimazolam besylate versus propofol during hysteroscopy: single-centre randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2021;21:156. Erratum in: *BMC Anesthesiol.* 2021;21:173.
- Yoshikawa H, Hosokawa M, Kashima Y, Oki S, Masui K. Remimazolam tolerance in long-term benzodiazepine users: a case report of 2 cases. *A Pract.* 2021;15:e01460.
- Pastis NJ, Yarmus LB, Schippers F et al. Safety and efficacy of remimazolam compared with placebo and midazolam for moderate sedation during bronchoscopy. *Chest.* 2019;155:137-146.
- Pesic M, Schippers F, Saunders R, Webster L, Donsbach M, Stoehr T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal remimazolam-a randomized controlled clinical trial. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76:1505-1516.
- Tsurumi K, Takahashi S, Hiramoto Y, Nagumo K, Takazawa T, Kamiyama Y. Remimazolam anaphylaxis during anesthesia induction. *J Anesth.* 2021;35:571-575.
- Sneyd JR, Rigby-Jones AE. Remimazolam for anaesthesia or sedation. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2020;33:506-511.